

## MIKROPELLETS, VERFAHREN ZUR IHRER HERSTELLUNG SOWIE DEREN VERWENDUNG

Zusammenfassung der Erfindung

Die Erfindung betrifft eine Methode oder ein Verfahren zur Herstellung von Mikropellets, umfassend schwer wasserlösliche Wirkstoffe in Form einer festen Dispersion, damit erhältliche Mikropellets, Verfahren zur Herstellung von Dispersionen von schwerlöslichen Wirkstoffen, wobei die Dispersionen insbesondere für die Herstellung der Mikropellets verwendet werden, pharmazeutische Formulierungen, welche die genannten Mikropellets beinhalten, sowie die Verwendung der Mikropellets zur Herstellung beschichteter Mikropellets und/oder derartiger Formulierungen. Die Mikropellets (unbeschichtet auch als Mikropelletkerne zu bezeichnen) beinhalten insbesondere pharmazeutische Wirkstoffe.

Hintergrund der Erfindung

Pharmazeutische, enteral anwendbare Darreichungsformen sollen für die jeweilige Anwendung in geeigneter Weise formuliert sein, um eine Freisetzung der pharmazeutischen Wirkstoffe zum richtigen Zeitpunkt und ohne störende Nebeneffekte zu bewirken. So sollen beispielsweise oral verabreichbare Wirkstoffe möglichst so freigesetzt werden, dass kein unangenehmer (z.B. bitterer) Geschmack im Mund entsteht, der insbesondere bei Kindern zu Abwehrreaktionen führen und so die „Compliance“ beeinträchtigen würde. Andererseits müssen die Wirkstoffe jedoch im Magen oder Darm möglichst vollständig und in rasch resorbierbarer Form freigesetzt werden, wenn eine systemische Behandlung erfolgen soll.

So besteht ein Bedürfnis, Granulate, wie Mikrosphärulen, die pharmazeutische Wirkstoffe enthalten, herzustellen, die eine derartige Beschichtung (Mikroverkapselung) erlauben.

Bei klassischen Verfahren zur Mikroverkapselung von schwerlöslichen Wirkstoffen ist dies nur unter großen Schwierigkeiten zu erreichen. Dies gilt insbesondere bei der Herstellung von Granulaten aus mehreren Komponenten (Wirkstoffe, Hilfsstoffe), insbesondere im Falle schwerlöslicher Wirkstoffe.

Bei W/O/W'-Emulsionsverfahren (W steht für eine wässrige, O für eine lipophile Phase) wird eine wässrige Wirkstofflösung mit einer Lösung eines Polymers in einem mit Wasser nicht

mischbaren organischen Lösungsmittel emulgiert. Diese W/O-Emulsion wird dann in einem großen Volumen einer beispielsweise polyvinylalkoholhaltigen W'-Phase dispergiert. Das apolare Polymerlösungsmittel verteilt sich in die Wasserphase und das Polymer wird als Koazervat ausgefällt. Bei der Phasenseparationstechnik dagegen wird zu einer Dispersion oder Emulsion des Wirkstoffs ein Phasentrennmittel (z.B. Silikonöl) gegeben, welches eine Polymer-Koazervation des Lösungsmittels auf dem Wirkstoff bewirkt. Nach der Bildung der Mikropartikel mittels W/O/W'-Emulsion oder Phasenseparation werden sie auf übliche Weise gehärtet, filtriert und gewaschen. Diese Verfahren belasten die Formulierungen mechanisch und chemisch. Beim Extrusionsverfahren wird eine Pulvermischung aus Wirkstoff, Polymer und weiteren Hilfsstoffen erhitzt durch eine Düse gepresst. Dabei wird ein Zylinderkörper gebildet, der weiter verarbeitet werden kann. Wegen der erforderlichen hohen Temperaturen können die Wirkstoffe mit dem Polymer interagieren, und es kann zu Abbauprozessen kommen. Hier, wie auch im Falle der Feuchtgranulierungsmethoden, gelingt es nur sehr schwer, Inhomogenitäten im wirkstoffhaltigen Kern der gebildeten Partikel zu vermeiden. Der Grund hierfür sind in erster Linie Entmischungsphänomene der beteiligten Komponenten, doch spielen auch andere Phänomene eine negative Rolle, bis hin zur Bildung von Aggregationen der Komponenten, die eine Wirkstoff-Freisetzung behindern.

Eine Mikronisierung ist insbesondere für schwer (insbesondere wasser-) lösliche (insbesondere pharmazeutische) Wirkstoffe von Vorteil, da die spezifische Partikeloberfläche umso größer wird, je kleiner die Einzelabmessung eines Partikels ist. Da sämtliche Austauschvorgänge (Stoffaustausch und/oder Wärmeübergang) bei Partikeln direkt proportional zur Partikeloberfläche stattfinden, wird dadurch auch das Löslichkeitsverhalten und damit letztlich auch die Bioverfügbarkeit beeinflusst. Liegen insbesondere nur schwer wasserlösliche Wirkstoffe in mikronisierter Form vor, so kann die Löslichkeit durch eine möglichst große Stoffaustauschfläche (= Partikeloberfläche) deutlich verbessert werden, was die Vorteile mikronisierter Materialien belegt.

Mit klassischen Verfahren zur Herstellung von festen pharmazeutischen Formulierungen lassen sich insbesondere kleinere Partikel von Wirkstoffen unter anderem aufgrund ihrer geringen Schüttdichte, elektrostatischer Aufladung etc. nur unter großen Schwierigkeiten verarbeiten. So lässt sich ein mikronisierter Stoff normalerweise nicht oder nur sehr eingeschränkt weiterverarbeiten, denn aufgrund der geringen Korngröße entsteht eine starke Neigung zur Staubbildung, die Rieselfähigkeit fehlt und die Mischung mit anderen Feststoffen, die als Formulierungsbestandteile eines pharmazeutischen Produktes

erforderlich sind, ist nur sehr schwer möglich. Die Schüttdichte von mikronisiertem Material liegt typischerweise bei  $< 0,2 \text{ kg/l}$ , oft sogar nur im Bereich von  $0,1 \text{ kg/l}$ . Eine Vermischung eines nur schwer wasserlöslichen mikronisierten Wirkstoffes mit einem Lösungsmittel (z.B. Wasser) mittels eines konventionellen Rührers (z.B. Flügelrührer) führt weiterhin in der Regel zu starker Schaumbildung und aufgrund des großen Dichteunterschiedes auch zur Separierung von Flüssigkeit und Feststoff. Eine möglichst homogene Mischung oder Dispersion kann so nicht hergestellt werden. Daher entstehen Probleme beispielsweise bei der Produkthandhabung (Dosieren, Abfüllen und dergleichen), beim Mischen mit weiteren Hilfsstoffen oder beim Beschichten, um die Geschmacksabdichtung („Taste Masking“) und eine pH-abhängige, kontrollierte Freisetzung zu gewährleisten.

Auch ist es bei diesen klassischen Methoden schwierig, Granulatkerne von gleichmäßiger Größe und von möglichst ideal runder Form zu gewinnen, die es beispielsweise ermöglichen, eine optimale Beschichtung mit anderen Komponenten, wie beispielsweise geschmacksabdichtenden Beschichtungen („Taste-masking Coatings“) und/oder Schutzbeschichtungen (beispielsweise magensaftresistenten Beschichtungen) („Protection Coating“) vorzunehmen.

Aus der EP 0 163 836 sind Verfahren zur Herstellung von vor allem für Agrochemikalien eingesetzten Granulaten mit engen Korngrößenverteilungen bekannt, die nach einem Wirbelschichtverfahren hergestellt werden. Diese sind nach den Beispielen entweder unter Verwendung der reinen Wirkstoffe hergestellt oder unter Verwendung von Lösungen, Schmelzen oder Suspensionen, die inerte Füllmaterialien, Dispergier- und/oder Bindemittel sowie Zusatzstoffe optional enthalten können.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, Mikropellets herzustellen, die eine optimale Form, Größe und Homogenität der Matrix aufweisen, um die Herstellung beschichteter Mikropellets zu ermöglichen, die schwer wasserlösliche Wirkstoffe umfassen und die genannten Probleme und Nachteile vermeiden helfen und weitere Vorteile aufweisen.

#### Allgemeine Beschreibung der Erfindung

Die Aufgabe wird gelöst durch eine Methode oder ein Verfahren zur Herstellung von einen oder mehrere schwerlösliche Wirkstoffe enthaltenden Mikropellets, bei dem aus Dispersionen mikronisierter Teilchen in Gegenwart eines funktionellen Hilfsmittels zur Formung einer festen Dispersion derartiger Teilchen, wobei diese funktionellen Hilfsmittel und die übrigen

Komponenten zur Bildung der Mikropellets in gelöster oder ebenfalls dispergierter Form vorliegen, durch Sprühgranulation im Wirbelschichtverfahren Mikropellets hergestellt werden.

Dies hat unter anderem folgende Vorteile gegenüber dem eingangs genannten Stand der Technik: Zum einen ist kein vorzulegendes Inertmaterial als Granulationskeim erforderlich. Darüber hinaus haben die resultierenden Mikropellets eine Fülle von weiteren Vorteilen, deren Kombination überrascht, beispielsweise einen sehr homogenen Matrixaufbau, hohe Abriebfestigkeit und geringe Staubbildung bei ihrer Herstellung (so dass keine nicht beispielsweise bezüglich des Geschmacks kaum abdeckbare Staubpartikeln entstehen). Darüber hinaus bietet das erfindungsgemäße Verfahren den Vorteil, dass ein hoher Wirkstoffgehalt bzw. Gehalt an erforderlichen funktionellen Hilfsmitteln zur Formung einer festen Dispersion möglich ist. Weiter resultieren praktisch ideal kugelförmige, sphärische Mikropellets, die besonders geeignet sind für ein späteres Beschichten („Coating“). Es entstehen homogene Mikropellets mit hoher Dichte und entsprechend geringer Porosität. Die Mikropellets sind sehr abriebsstabil – abgeriebene Partikel werden gemäß dem Verfahrensprinzip sofort wieder im Mikropelletkern fixiert. Unter anderem die hohe Abriebfestigkeit und die resultierende geringe Staubbildung ermöglichen eine sehr enge Größenverteilung der Teilchen ohne zusätzliche Siebung der Mikropellets nach dem Pelletieren (z.B. zwischen 200 und 400  $\mu\text{M}$ ), was wiederum eine besonders große Eignung für späteres Beschichten bewirkt. Beispielsweise ist es ohne weiteres möglich, zu erreichen, dass nur maximal 25 Gew.-% der Mikropellets einen Durchmesser aufweisen, der um mehr als 25 % ( $\pm$ ) vom mittleren Durchmesser aller Mikropellets abweicht. Das Endprodukt ist, da nicht extern gesichtet, staubfrei, was wiederum eine ideale Voraussetzung für späteres Beschichten darstellt. Die Gesamtausbeute ist sehr hoch, beispielsweise gemessen an der Teilchengrößenverteilung 85 oder mehr %, beispielsweise größer 95 %.

Hauptvorteil ist, dass die Mikropellets eine maximale Homogenität und eine ideale Eignung zur Auftragung (auch mehrerer) Beschichtungen aufweisen. Die feste Dispersion des oder der Wirkstoffe als besonders wichtiges Merkmal der nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erhältlichen Mikropellets bewirkt eine bedeutend erhöhte Bioverfügbarkeit.

Somit sind völlig neue Produktmerkmale das Ergebnis dieses überraschend einfachen Verfahrens. Auch die Verarbeitung sonst, wie eingangs für kleinere Wirkstoffpartikel erwähnt, ganz besonders schwierig zu behandelnder mikronisierter Wirkstoffpartikel wird ohne weiteres möglich.

Die mittels des genannten Verfahrens erhältlichen Mikropellets selbst bilden einen weiteren Gegenstand der Erfindung – sie beinhalten einen oder mehrere schwerlösliche Wirkstoffe in mikronisierter Form sowie ein oder mehrere funktionelle Hilfsmittel zur Formung einer festen Dispersion derartiger Wirkstoffe.

Die Mikropellets eignen sich insbesondere für die Darstellung von entereal, insbesondere oral, verabreichbaren pharmazeutischen Formulierungen, einerseits durch Verarbeiten zu Tabletten, beispielsweise Dragées, oder Trockenkapseln, andererseits nach Beschichtung in Form wässriger Suspensionen oder deren Vorstufen in Trockenform, die durch Zugabe von wässrigen Lösungen oder Wasser suspendiert werden können, so dass derartige Formulierungen ebenfalls Gegenstand der Erfindung sind.

#### Beschreibung der Zeichnung

Fig. 1 zeigt schematisch ein Beispiel für verwendete Geräte zur Herstellung einer Dispersion eines schwer wasserlöslichen mikronisierten Wirkstoffs.

1 Pulverzufuhr, hier als Pulvertrichter ausgebildet; 2 Leitstrahlmischer; 3 Ansatzbehälter; 4 Pulverbenetzungsmaschine; 5, 6, 7, 8, 9, 10 und 11 = Ventile: 5 Ventil, beispielsweise Kugelventil, zum Einziehen des Pulvers in die Anlage; 6 = optionales Steuerventil, beispielsweise als Kugelventil ausgeführt, zur Zuführung einer weiteren Flüssigkeit oder eines weiteren festen Stoffs während des Dispergiervorgangs, vorzugsweise schnell öffnen- und schließbar, auch Zwischenzustände möglich; 7 = optionales Ventil, insbesondere Klappenventil, zum Abpumpen von Reinigungsmedium nach Reinigung der Anlage, vorzugsweise angeschlossen an ein Schlauch- oder Rohrsystem zur Entsorgung der Reinigungsflüssigkeit, mögliche Zustände vorzugsweise offen oder geschlossen; 8 optionales bei der Reinigung zu verschließendes (beispielsweise Klappen-)ventil, mögliche Zustände vorzugsweise offen oder geschlossen; 9 und 10 jeweils optionale Serviceventile, bei Bedarf zu schließen, um zu verhindern, dass bereits im Behälter 3 befindliches Produkt im Falle von Servicearbeiten an der Pulverbenetzungsmaschine zuvor abgelassen werden muss, vorzugsweise als Klappenventil ausgeführt und vorzugsweise mit den Stellungen offen oder geschlossen; 11 optionales Ventil, beispielsweise Klappenventil, zur Restentleerung des Pumpenkopfes und des Systems nach der Umfüllphase, Stellungen vorzugsweise entweder offen oder geschlossen.

### Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Detaillierte und bevorzugte Ausführungen der Erfindung ergeben sich speziell aus den Beispielen und allgemein aus den Ansprüchen, letztere werden hier durch Bezugnahme aufgenommen, sowie aus den nachfolgenden Erläuterungen:

Vorzugsweise liegen in den erfindungsgemäßen Mikropellets ein oder mehrere pharmakologisch wirksame Wirkstoffe in mikronisierter Form in einem Anteil von 10 bis 99 Gew.-%, vorzugsweise von 20 bis 90 Gew.-%; funktionelle Hilfsmittel zur Formung der festen Dispersion in einem Anteil von 1 bis 90 Gew.-%, vorzugsweise von 1 bis 50 Gew.-%, und gewünschtenfalls ein Bindemittel in einem Anteil von 0 bis 20 Gew.-%, beispielsweise von 5 bis 15 Gew.-%, vor, wobei die Summe dieser Komponenten 100 Gew.-% ergibt.

Als schwer oder nicht wasserlöslicher Wirkstoff eignen sich beispielsweise, ohne dass diese Aufzählung erschöpfend sein soll, ein oder mehrere der in der Roten Liste 2003 für Arzneimittel; Editio Cantor Verlag, Aulendorf 2003 (hier durch Bezugnahme aufgenommen) genannten Wirkstoffe, und/oder insbesondere einer oder mehrere der folgenden im verwendeten Lösungsmittel (insbesondere einer wässrigen Lösung) schwerlöslichen Wirkstoffe:

- Antibiotika, insbesondere Macrolidantibiotika, wie Clarithromycin, Erythromycin, Azithromycin, Roxithromycin, Spiramycin oder Josamycin, ferner Ketolide, wie Telithromycin, ferner
- schwer wasserlösliche antivirale Therapeutika, z.B. antiretrovirale Proteasehemmer, wie Indinavir, Saquinavir, Ritonavir oder Nelfinavir;
- Analgetika, wie Paracetamol;
- Herz-Kreislaufmittel, z.B. Ca-Antagonisten, wie Nifedipin;
- Antiphlogistika, wie Glucocorticoide, z.B. Cortison, Prednisolon oder Prednisolonacetat,
- Krebstherapeutika, wie Mitosehemmstoffe, beispielsweise Hemmstoffe der Mikrotubuli-Desaggregation, wie Taxane, z.B. Paclitaxel oder Docetaxel, oder dergleichen.

Funktionelle Hilfsmittel zur Formung der festen Dispersion der genannten Wirkstoffe sind vorzugsweise Lösungsvermittler, insbesondere Polyoxypropylenpolyoxyethylenkondensate oder -blockpolymerisate, wie Poloxamer, z.B. Pluronic® (Marke der BASF), Fettsäurepolyglykolether, wie Lösungsvermittler K 2® (General Mills, USA), Alkylphenol-polyethylenglykolether, wie Lösungsvermittler S-12 (Givaudan), Triglyceride, wie "Labrafil M 2375®"

(Polyoxyethylenglycerintrioleat der Firma Gattefossé, Paris), "Miglyol 812®" (Triglycerid gesättigter Fettsäuren der Kettenlänge C<sub>8</sub> bis C<sub>12</sub> der Firma Hüls AG, Deutschland), oder Tenside, wie anionische Tenside, die i.d.R. langkettige Fettsäuren als hydrophoben Anteil haben, wie insbesondere Sulfate langkettiger (vor allem C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub>-) Alkohole, z.B. Alkalimetall-C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub>-Alkanoylsulfate, wie insbesondere Natriumdodecylsulfat oder Natriumtridecylsulfat; die Sulfate oder Sulfonate von Monoglyceriden von Fettsäuren, wie Alkalimetall- (insbesondere Natrium-)glycerylsulfat oder Natrium-Kokosnußöl-monoglyceridsulfonat; die Sulfonate von Succinsäureestern, wie Natrium-dioctylsulfosuccinat; die Alkylsulfoacetate wie Natrium-lauroylsulfoacetat oder Natrium-Kokosnußöl-sulfoacetat; Salze von Sulfoessigsäure, modifiziert durch Aminoethyl-langkettige-Fettsäureester, wie Natriumsulfocolaurat; die Amide höherer Fettsäuren mit kurzkettigen aliphatischen Aminosäuren, wie Natriumlauroylsarcosinat oder Natriummethylauroyltaurid; und Seifen wie die Natrium-, Kalium- oder Triethanolaminsalze von Fettsäuren, beispielsweise von Laurinsäure, Myristinsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure oder Mischungen davon, oder Kokosnußölfettsäuren oder Talgfettsäuren; kationische Tenside, welche neben hydrophoben aliphatischen, aromatischen oder Alkyl-Resten eine positiv geladene hydrophile Gruppe (meist quaternäres Ammonium) aufweisen, z.B. die (zusätzlich antibakteriell wirksamen) Tenside Benzyl-dimethylstearylammoniumchlorid oder Cetylpyridiniumchlorid; amphotere Detergentien, wie mono- oder dicarboxylierte Imidazoline von Fettsäuren, wie Natriumlauryldicarboxyimidazolin oder Natrium-Kokosnußöl-dicarboxyimidazolin, oder Triazaeicosancarbonsäure; oder nichtionische Tenside, wie ethoxylierte Zuckerester höherer Fettsäuren, beispielsweise Polyoxyethylensorbitan-monolaurat, -palmitat, -stearat, -tristearat, -monooleat oder -trioleat, oder alternativ oder ergänzend andere Lösungsvermittler, wie z.B. weitere in Fiedler, „Lexikon der Hilfsstoffe für die Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete“, Editio Cantor Verlag, 5. Auflage, Aulendorf 2002, S. 1060-1061, genannte, welche hier durch Bezugnahme aufgenommen werden; oder (weniger bevorzugt) Gemische von zwei oder mehr davon, soweit sie mischbar sind (beispielsweise sind anionische Tenside nicht gut mischbar mit kationischen Tensiden).

Bindemittel sind insbesondere in Granulaten übliche natürliche oder synthetische Bindemittel („Kleber“), z.B. Hydroxyalkylcellulosen, wie Hydroxymethylcellulose und Hydroxyethylcellulose; Methylcellulose; Pflanzengummen wie Tragant, Gummi arabicum, Carayagummi, Guargummi, Xanthangummi und Irish Moss; Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol, Polyvinylacetat, Gelatine, Stärke, Carboxymethylstärke; speziell hydrierte Kolophonium-Ester; Polyurethane; synthetische Polyelektrolyte, wie Alkalisalze der Polyacrylsäure; Poly-

ethylenglykole mit einem Molekulargewicht um 900 oder darüber, z.B. Carbowax® 900, 1000, 1450, 3350, 4600 oder 8000) anorganische Verdickungsmittel, beispielsweise anorganisches amorphes Siliciumdioxid, wie Hydrogele (z.B. Sylodent® 15 oder Sylodent® 2 von W.R. Grace and Co.), pyrogenes, sublimiertes oder Schwebeteilchen-Siliciumdioxid (wie Aerosil® 200 von Degussa oder Cabosil® von Cabot), kolloidales Magnesiumaluminiumsilikat, disperses Siliciumoxid, kolloidales Siliciumoxid oder Gemische von zwei oder mehreren dieser Bindemittel, vorzugsweise nur eines dieser Bindemittel.

Mikronisiert bedeutet, dass der oder die Wirkstoff(e) in stark zerkleinerter Form eingesetzt wird/werden. Bevorzugt sind Teilchengrößen unterhalb von 30 µm, beispielsweise zwischen 0,1 und 30 µm. Die Mikronisierung des Wirkstoffs erfolgt beispielsweise durch Vermahlen mit geeigneten Mühlen. Besonders geeignet sind beispielsweise Luftstrahlmühlen (bereits vorverkleinertes pulverförmiges Mahlgut wird gemeinsam mit einem Gas (Luft, evtl. Inertgas gegen Staubexplosionen, wie Stickstoff oder Argon) unter erhöhtem Druck (beispielsweise 10 bar) tangential in die kreisrunde Mahlkammer eingeblasen; durch das expandierende Gas werden die Pulvertelchen stark beschleunigt (beispielsweise 300 m/s) und rotieren in der Mahlkammer durch die Zentrifugalkraft in Abhängigkeit von ihrer Masse mehr oder weniger am Rande der Mahlkammer; durch gegenseitige Reibung und Prallvorgänge (Strahlmahlung) werden die Teilchen weiter zerkleinert, bis sie so fein (mikronisiert) sind, (10 bis 0,1 µm, Mikropulver), dass sie mit dem Gas im Zentrum aus dem Mahlraum ausgetragen und in Filtersäcken abgeschieden werden; der durch die Gasexpansion auftretende Kühleffekt ermöglicht auch die Mikronisierung thermolabiler Verbindungen) oder Kolloidmühlen (hier bewegt sich ein konischer Rotor mit großer Geschwindigkeit in einem regelbaren Abstand (Bruchteile eines Millimeters) zum Mühlengehäuse. Das Mahlgut wird in Wasser suspendiert zugeführt, passiert den feinen Spalt und wird durch die Scherkräfte zwischen mit Wasser benetztem Rotor und Stator (Gehäusewand) zerkleinert. Die herstellbaren Teilchengrößen liegen in günstigen Fällen unter 0,1 µm.

Das Verfahren zur Herstellung eines Mikropellets ist insbesondere dadurch gekennzeichnet, dass eine flüssige, vorzugsweise wässrige Dispersion eines oder mehrerer schwerlöslicher mikronisierter Wirkstoffe die ferner ein oder mehrere funktionelle Hilfsmittel zur Formung einer festen Dispersion (vorzugsweise in gelöster Form) und gewünschtenfalls ein oder mehrere Bindemittel (Vorzugsweise in gelöster Form) beinhaltet, von unten in eine zu Beginn des Prozesses leere Wirbelschichtanlage eingesprüht wird;



durch die Sprühgranulation der Dispersion selbsttätig Startkeime für die Pelletisierung ohne Vorlage von inertem Material gebildet werden;

und die hergestellten Pellets während des Prozesses über eine Klassiereinrichtung, insbesondere einen Windsichter, in erster Linie einen Zick-Zack-Sichter nach EP 0 332 031 B1 (dieses Patent wird hier diesbezüglich durch Bezugnahme aufgenommen) gesichtet und bei Erreichen einer vordefinierten Pelletgröße aus dem Sichter entnommen werden.

Die flüssige, vorzugsweise wässrige Dispersion wird vorzugsweise wie folgt hergestellt, wobei dieses Herstellungsverfahren für die Dispersion eine besonders bevorzugte eigene Erfindung darstellt:

In einem ersten separaten Schritt wird eine homogene Suspension des mikronisierten Wirkstoffs in Wasser hergestellt, indem der mikronisierte schwerlösliche, insbesondere nicht wasserlösliche Wirkstoff, mehrere entsprechende Wirkstoffe oder ein entsprechendes Wirkstoffgemisch mittels einer Pulverbenetzungs- oder Dispergiermaschine, beispielsweise Ystral CONTI TDS-2 (Ystral GmbH Maschinenbau und Prozesstechnik, Ballrechten-Dottingen, Deutschland) und einem Mischer zum Homogenisieren bzw. Entlüften der Dispersion, z.B. einem Leitstrahlmischer der Firma Ystral oder einem Ultra-Turrax der Firma Jahnke & Kunkel (Staufen, Deutschland), in Wasser suspendiert wird. Hierbei ist darauf zu achten, dass die Mischung gleichzeitig entlüftet und homogenisiert wird und die mikronisierten Feststoffpartikel nicht agglomerieren, sondern in der mikronisierten Größe der Ausgangspartikel gleichmäßig verteilt in der Dispersion vorliegen. Dies gelingt insbesondere, indem für die Entlüftung in einer relativ kleinen Mischkammer (beispielsweise mit einem Volumen von 10 bis 500 ml, z.B. ungefähr 200 ml) ein geringer Anteil Wirkstoff in viel Flüssigkeit aufgenommen wird.

Insgesamt ist im Gesamtansatz einerseits der mechanische Energieeintrag für gleichmäßige Homogenisierung wichtig, der umso besser wird, je höher die Feststoffkonzentration ist. Andererseits führt ein zu hoher Feststoffgehalt zu geringerer Prozesssicherheit. Nach Zufuhr der gesamten Wirkstoffmenge ist im Gesamtansatz beispielsweise ein Gewichtsverhältnis im Bereich von 1:1 (1 Anteil Wirkstoff auf 1 Anteil Flüssigkeit) bis 1:3 zu bevorzugen, wobei in einer besonderen Ausführungsform der Erfindung dieses Verhältnis im Bereich von 1:1,5 bis 1:2,5 liegt, beispielsweise bei 1:2 bis 1:2,2. Nach dem Zuführen des Wirkstoffs erfolgt die Überführung in einen größeren Behälter, und es folgt vorzugsweise weitere Entlüftung mit einem Leitstrahlmischer, wobei darauf geachtet werden muss, dass keine zusätzliche Luft eingeschlagen wird.

In einem separaten weiteren Schritt wird eine Lösung der löslichen (insbesondere wasserlöslichen) funktionellen Hilfsmittel und übrigen Komponenten zur Bildung eines Mikropellets, wie jeweils insbesondere vor- und nachstehend näher definiert, in einem (insbesondere wässrigen) Lösungsmittel hergestellt, bis die Lösung klar wird. Dies kann auf konventionellem Wege, beispielsweise mittels eines Flügelrührers oder eines Rührers mit Dissolverscheibe geschehen. Sobald eine klare Lösung vorliegt, sind die funktionellen Hilfsmittel und übrigen Komponenten in der Lösung homogen verteilt.

Die Dispersion aus dem ersten Schritt und die homogene Lösung aus dem weiteren Schritt (ggf. unter Zufuhr von weiterem Lösungsmittel, wie Wasser) werden dann in einem abschließenden Schritt so miteinander vermischt und entlüftet, dass eine homogene flüssige Dispersion entsteht. Dies erfolgt vorteilhaft mittels der Pulverbenetzungs- oder Dispergiermaschine, indem die besagte homogene Lösung über diese eingezogen und mit der wirkstoffhaltigen Dispersion vermischt wird und die Vermischung und Entlüftung zugleich mit einem Leitstrahlmischer (z.B. der Firma Ystral) unterstützt wird. Ein Beispiel für die zu verwendende Apparatur zeigt Fig.1 (siehe unten unter Beispiele, wo bevorzugte Bestandteile näher beschrieben sind, die auch im hier allgemein beschriebenen Verfahren verwendet werden können).

Auf diese Weise wird erreicht, dass die verteilten, mikronisierten Wirkstoffpartikel ideal in der Lösung verteilt werden und so praktisch auch ideal von funktionellem Hilfsmittel und weiteren Komponenten, wie insbesondere Bindemittel, in der Lösung umgeben sind. Dieser Zustand lässt sich durch ein Vermischen der reinen Feststoffe nicht erreichen, insbesondere auch deshalb, weil aus dem mikronisierten Wirkstoff der sehr hohe Luftanteil (in der Schüttung sind um die 90 % möglich) erst entfernt werden muss, bevor der Kontakt mit dem funktionellen Hilfsmittel und den übrigen Komponenten erfolgt, da es ansonsten zu einer starken, unerwünschten Schaumbildung kommen würde.

Vorzugsweise wird zur Herstellung der Mikropellets wie folgt vorgegangen: Der in Wasser schwer- oder unlösliche mikronisierte Wirkstoff, oder ein Gemisch von zwei oder mehr derartigen Wirkstoffen, wird in Wasser suspendiert und anschließend homogenisiert, so dass Wasser und Wirkstoff in einer praktisch idealen, homogen verteilten Dispersion vorliegen, wobei dies vorzugsweise wie oben als „erster separater Schritt“ beschrieben erfolgt, insbesondere unter Vorlegen des Feststoffs in einem Pulvertrichter, Einsaugen des Feststoffs in das vorgelegte Lösungsmittel, z.B. Wasser, beispielsweise mittels eines CONTI TDS-2 der Firma Ystral bei einer Drehzahl von 4000 bis 6000 U/min, bis das gesamte Pulver eingesaugt

ist, und Homogenisieren unter gleichzeitigem Entlüften, beispielsweise mit der CONTI TDS 2 und einem Leitstrahlmischer für eine vorab ermittelte und festgelegte Zeit, z.B. 1 bis 60 min, wie  $10 \pm 2$  min. Die erhältliche Dispersion wird mit einer (insbesondere wie oben unter dem „separaten weiteren Schritt“ hergestellten) Lösung der löslichen (insbesondere wasserlöslichen) funktionellen Hilfsmittel und übrigen Komponenten und/oder zusätzlichem Wasser (letzteres beispielsweise vorher, anschließend oder parallel zur genannten Lösung) zur Bildung eines Mikropellets, wie jeweils insbesondere vor- und nachstehend näher definiert, gemischt (vorzugsweise liegen Wirkstoff funktionelles Hilfsmittel und ggf. Bindemittel in den oben als bevorzugt angegebenen Mengen vor), insbesondere wie oben beschrieben, in einer möglichen bevorzugten Ausführungsform beispielsweise mittels der oben bereits genannten CONTI TDS-2. Die dabei entstehende Dispersion (Feststoffkonzentration in einem Bereich, dass die Dispersion noch gepumpt oder aber auch zerstäubt werden kann, beispielsweise von 5 bis 40 Gew.-%, beispielsweise insbesondere 15 bis 25 Gew.-%) wird (vorzugsweise nach erneutem Entlüften in Anschluss an ihre Zugabe) in einem Wirbelschichttrockner (beispielsweise in einem Verfahren und unter Verwendung einer Anlage nach EP 0 163 836, deren Inhalt hier bezüglich der verwendeten Verfahren und Apparaturen durch Bezugnahme aufgenommen wird), vorzugsweise unter Verwendung einer 2-Stoffdüse, versprüht und zu Mikropellets verarbeitet. Das Lösungsmittel (Wasser) wird während des Trocknungsprozesses durch Verdunstung entfernt.

Beispielsweise liegt das Verhältnis von Wirkstoff zu Lösungsvermittler zwischen 20:1 und 1:1 liegen, beispielsweise für eine mögliche bevorzugte Ausführungsform zwischen 10:1 und 3:1, z.B. bei ungefähr 4:1. Dies ermöglicht, Mikropellets mit hohem relativem Wirkstoffgehalt herzustellen.

Es entstehen (ohne Zugabe kernbildender Substanzen als Keime) Mikropellets mit homogener Verteilung, vergleichbar einer „festen Dispersion“, d.h., die Wirkstoffanteile liegen nicht molekular verteilt, sondern in Verteilung auf der Basis der mikronisierten Teilchen vor. Die Verteilung von Wirkstoff und funktionellen Hilfsmitteln zur Formung der festen Dispersion und gegebenenfalls einem oder mehreren Bindemitteln entspricht der einer homogenen Verteilung der flüssigen Dispersion (= Matrixsystem). Entmischungsphänomene können so wirksam vermieden werden.

Sobald eine derartige „feste Dispersion“ erneut mit einem Lösungsmittel (Wasser, Flüssigkeiten des Gastrointestinaltraktlumens) in Berührung gebracht wird, zerfällt das Mikropellet

sofort in die einzelnen mikronisierten Feststoffteilchen des mikronisierten Wirkstoffs. Jedes einzelne mikronisierte feste Wirkstoffteilchen ist homogen von einem funktionellen Hilfsmittel zur Formung der festen Dispersion umgeben und kann so rasch in Dispersion, ja sogar in Lösung gehen. Der Wirkstoff wird so optimal resorbierbar und damit die Bioverfügbarkeit entscheidend und deutlich erhöht.

Die Eigenschaften, insbesondere das Wirkstoff-Freisetzungsprofil, des unbeschichteten Mikropelletkerns können im Rahmen des Wirbelschichtverfahrens ohne große experimentelle Schwierigkeiten durch Wahl der Komponenten und Parameter eingestellt werden, beispielsweise durch Variation der Komponenten der Zusammensetzung des Kerns und die Einstellung der Größe der Mikropellets, wobei die für das jeweils gewünschte Ziel geeigneten Verhältnisse für den Fachmann leicht zu ermitteln sind.

Der Terminus „Freisetzungsprofil“ bezieht sich auf das Muster der Freisetzung des jeweiligen Wirkstoffes, beispielsweise im Darm, über die Zeit. Dies, als Maß für die Bioverfügbarkeit, kann entweder in vivo ermittelt werden, beispielsweise durch Bestimmung des Blutspiegels des Wirkstoffes, oder vorzugsweise ex vivo, beispielsweise mittels der „USP paddle“-Methode, die es ermöglicht, die Auflösungsrate des Wirkstoffes zu ermitteln.

Durch geeignete Parametervariierung (Zusammensetzung, Wirbelschichtverfahren) können jeweils besonders für die Weiterverarbeitung (z.B. Sieben, Mischen, Dosierung und Beschichtung) geeignete Mikropellets hergestellt werden. Im Gegensatz zu Extrusionsverfahren werden kugelförmige Partikel geringer Größe erzielt mit konzentrischem, homogenem Matrixaufbau. Auch mit einem Eintopfsmischer mit anschließender Trocknung oder auch übliche Wirbelschichtgranulation werden ähnliche Ergebnisse nicht erreicht.

Beispielsweise wird ein USP paddle-Apparat bei 37 °C und 30 bis 100 rpm (Umdrehungen/min), beispielsweise bei 75 rpm, verwendet und die erfindungsgemäßen (unbeschichteten oder beschichteten) Mikropellets werden in (beispielsweise 900 ml) künstlicher Gastrointestinalflüssigkeit, z.B. Phosphatpuffer bei pH 6.8, künstlichem Magensaft, wie 0,1 N HCl, oder Wasser untersucht. Nach vorbestimmten Zeitpunkten (z.B. 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 30 und 60 Minuten) werden Proben abgezogen und die Menge an freigesetztem Wirkstoff wird durch Bestimmung mittels Standardmethoden, wie HPLC oder Spektrophotometrie, ermittelt.

Beispielsweise zerfallen in einer möglichen bevorzugten Ausführungsform der Erfindung die Partikeln bei 37 °C unter den genannten Bedingungen so, dass nach 15 min 75 % oder mehr des Wirkstoffes (in gelöster und/oder mikronisierter Form) freigesetzt werden, nach 30 min 85 % oder mehr und nach 45 min 95 % oder mehr.

Vorzugsweise haben die erfindungsgemäß herstellbaren Mikropellets Teilchendurchmesser unterhalb von 600 µm, beispielsweise zwischen 10 und 500 µm, beispielsweise zwischen 200 und 400 µm.

Die Mikropellets gemäß der Erfindung können direkt oder nach Beschichtung zu pharmazeutischen Präparaten verarbeitet werden.

So können die Mikropellets direkt in Trockenkapseln abgefüllt werden, oder sie können gemeinsam mit anderen Hilfsstoffen zu Tabletten, insbesondere Dragées, verarbeitet werden. Für Trockenkapseln finden beispielsweise Hartkapseln aus Gelatine Verwendung, oder auch weiche, versiegelte Kapseln aus Gelatine und einem Weichmacher, wie Glycerin oder Sorbit. Den Mikropellets können in den Kapseln weitere Hilfsstoffe, beispielsweise Füllstoffe, wie Maisstärke, Bindemittel oder Gleitmittel, wie Talkum oder Magnesiumstearat, und gewünschtenfalls Stabilisatoren, wie Konservierungsmittel, zugesetzt werden.

Als Hilfsstoffe für Tabletten finden übliche Hilfsstoffe Verwendung, beispielsweise Trägermaterialien, wie Füllstoffe, z.B. Zucker, wie Laktose, Saccharose, Mannit oder Sorbit, Cellulosepräparate und/oder Kalziumphosphate, wie Trikalziumphosphat oder Kalziumhydrogenphosphat, und auch Bindemittel, wie Stärken, z.B. Mais-, Weizen-, Reis- oder Kartoffelstärke, Methylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Natrium-Carboxymethylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon; und gewünschtenfalls Sprengmittel, wie die oben erwähnten Stärken, auch Carboxymethylstärke, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Alginsäure oder ein Salz davon, z.B. Natriumalginat. Weitere Hilfsstoffe sind insbesondere Fließregulierungsmittel und Gleitmittel, z.B. Kieselsäure, Talkum, Stearinsäure oder Salze davon, wie Magnesium- oder Kalziumstearat, und/oder Polyethylenglykol oder Derivate davon.

Die Tablettenkerne können mit geeigneten, gewünschtenfalls magensaftresistenten, Beschichtungen versehen werden, beispielsweise unter Verwendung von konzentrierten Zuckerlösungen, die Gummi Arabicum, Talkum, Polyvinylpyrrolidon, Polyethylenglykol und/oder Titandioxid umfassen können, oder Lacke in geeigneten organischen Lösungs-

mitteln oder Lösungsmittelgemischen, oder, für die Herstellung magensaftresistenter Beschichtungen, Lösungen geeigneter Cellulosepräparate, wie Acetylcellulosephthalat oder Hydroxypropylmethylcellulosephthalat. Farbstoffe oder Pigmente können den Tabletten oder Tablettenbeschichtungen zugesetzt werden, zum Beispiel für Identifikationszwecke oder um unterschiedliche Dosierungen der Wirksubstanz anzuzeigen.

Die beschriebenen Mikropellets eignen sich andererseits, wie erwähnt, besonders für die Beschichtung mit geschmacksabdeckenden und/oder magensaftresistenten Beschichtungen. Die Beschichtung ist vorzugsweise ein- oder mehr- (wie zwei-)fach.

Vorzugsweise findet sich direkt auf dem Kern des Mikropellets (mit dem Wirkstoff) eine Schutzbeschichtung, um eine Trennung des wirkstoffhaltigen Mikropelletkerns von einer weiteren äußeren magensaftresistenten geschmacksmaskierenden äußeren Beschichtung (Tastemasking Coating) sicher zu stellen. Denn bei direktem magensaftresistenten Beschichten kann es zu einem partiellen „Anlösen“ des Wirkstoffs und dadurch bedingt teilweiser Diffusion des Wirkstoffs an die Oberfläche des beschichteten Mikropellets kommen, wodurch bei sehr bitter schmeckenden Wirkstoffen keine sichere Geschmacksabdichtung erzielt werden kann.

Als Schutzbeschichtung auf dem Kern kann beispielsweise eine Beschichtung mit einem (aus wässriger oder organischer Lösung aufgetragenen) Filmbildner, z.B. Cellulosederivate, wie Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Celluloseacetatdibutyl- oder Celluloseacetatdicyclohexyl-aminohydroxypropylether oder Celluloseacetatphthalat, Acrylat- oder Methacrylatpolymere, Mischpolymere aus Alkyl-, wie Butylmethacrylat und Dimethylaminomethacrylat, Schellack, Polyvinylpyrrolidon, Prolamin, Polyvinylacetat, Methacrylsäuremorpholino-N- $\beta$ -ethylacrylat- oder Acrylsäuremorpholino-N- $\beta$ -ethylmethacrylat-styrolacrylat-Copolymer, Mischpolymerisate aus 2-Hydroxyethyl-, 2-Hydroxypropyl-, 2-Hydroxybutyl- oder 4-Hydroxybutylester der Acryl oder Methacrylsäure, Poly(vinylacetal)dialkylaminoacetat, oder Mischungen von Rohrzucker und Montmorillonit; oder Gemischen davon, vorgesehen sein. Dazu können Füllstoffe, wie Titandioxid, Silikate, Talkum, Kreide, Harnstoffderivate, Stärke, Alginate, Getreidemehle oder dergleichen vorliegen und gewünschtenfalls ein Weichmacher, beispielsweise Polyethylenglykol, wie PEG 6000.

Vorzugsweise liegt in der Schutzbeschichtung das Beschichtungsmittel oder Beschichtungsmittelgemisch in einem Anteil (bezogen auf die Gesamtmenge der Schutzbeschichtung)

von 30 bis 90 Gew.-%, ein Füllstoff in einem Anteil von 0 bis 40, vorzugsweise von 10 bis 30 Gew.-%, vor, der Weichmacher in einem Anteil von 0 bis 30, vorzugsweise 5 bis 12 Gew.-%.

Als äußere Beschichtung (die auch alleine vorliegen kann, d.h. ohne die oben genannte innere Beschichtung) wird beispielsweise eine lipophile, insbesondere magensaftresistente Schicht gewählt, die eine ausreichende Geschmacksabdeckung und gleichzeitig ein sehr schnelles Freisetzen des Wirkstoffs bei höheren pH Werten, insbesondere von pH 6,8 oder höher, ermöglicht, deren Zusammensetzung insbesondere wie charakterisiert ist durch eine Kombination eines lipophilen Trennmittels mit einer oberflächenaktiven Substanz als Lösungsvermittler in Gegenwart einer filmbildenden Komponente.

Als filmbildende Komponente in der äußeren Beschichtung findet insbesondere eines der oben als Filmbildner erwähnten Beschichtungsmittel Verwendung, soweit es magensaftresistent ist, oder vorzugsweise ein Alkylacrylat-Polymeres, wie Eudragit L 30 D-55® (Röhm) (Copolymerisat aus Methacrylsäure und Ethacrylat im Verhältnis 1:1).

Als lipophiles Trennmittel kann beispielsweise ein Ester, zum Beispiel ein Tri-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkylcitrat, wie Triethylcitrat, beispielsweise im Gewichtsverhältnis von 1:50 bis 5:1, oder auch andere, homogene wässrige Emulsionen bildende Substanzen, oder Gemische von zwei oder mehr davon, eingesetzt werden.

Das lipophile Trennmittel in der äußeren Beschichtung liegt vorzugsweise, bezogen auf die Gewichtsanteile der Komponenten der äußeren Schicht, in einem Anteil von 0,05 bis 50 Gew.-% vor, die filmbildende Komponente in einem Anteil von 40 bis 99,05, wobei diese Komponenten zusammen 100 % ergeben.

Das Beschichten (Coating) als nachfolgender Schritt nach der Herstellung der Mikropellets, wie oben beschrieben, findet vorzugsweise ebenfalls im Wirbelstromverfahren statt (nach dem Wurster-Verfahren, beispielsweise in einer möglichen bevorzugten Ausführungsform der Erfindung in einer Wirbelschichtanlage wie in US 5,236,503 und US 5,437,889, die hier diesbezüglich durch Bezugnahme aufgenommen werden, beschrieben): hierbei wird mit Sprühdüsen im Boden die Beschichtungsflüssigkeit, in der die Beschichtungsmittel gelöst oder emulgiert sind, im Gleichstrom mit den zu beschichtenden Mikropellets versprüht. Besonders vorteilhaft ist es, wenn die Düse so ausgeführt wird, dass ein Anlagern von kleinen Partikeln an der Düsenspitze verhindert wird. Dies wird beispielsweise erreicht,

indem die Sprühdüse von einem zylindrischen, unten offenen Rohr umgeben wird, welches die Wirkung hat, dass die Prozessluft, die in diesem Rohr auch noch beschleunigt wird, um die Düsenspitzen ein Luftpolster ausbildet, wodurch insbesondere kleine Partikel daran gehindert werden, sich an die Düsenspitze anzulagern.

Hier wird beispielsweise erst eine (innere) Schutzbeschichtung mit den oben als bevorzugt bezeichneten Komponenten aufgetragen, anschließend (im selben Ansatz oder nach Zwischenisolierung des Produktes = einfach beschichtete Mikropellets) eine oder mehrere weitere Beschichtungen, vorzugsweise eine weitere äußere Beschichtung, vorzugsweise wie oben beschrieben. Alternativ wird nur eine der oben als äußere Beschichtungen bezeichneten Beschichtungen ein- oder mehrfach aufgetragen.

Durch die genannten Beschichtungsverfahren ist ein gleichmäßiges Beschichten der Mikropellets möglich. Eine oder auch zwei oder mehrere Schichten werden als sehr dünner Film gleichmäßig und vollständig die Pelletoberfläche abdeckend aufgebracht. Da, wie oben beschrieben, die erfindungsgemäß hergestellten Mikropellets für die Beschichtung sehr günstige Eigenschaften haben, kann die Menge an Beschichtungsmaterial minimiert werden, was insbesondere für das Beschichten von kleinen Partikeln/Mikropellets sehr vorteilhaft ist. Daraus resultieren folgende Produktvorteile:

- geringer Verbrauch von Beschichtungsmaterial
- kurze Prozesszeiten
- geringe Filmdicken ergeben letztendlich auch kleine Pelletgrößen für die beschichteten Mikropellets. Dies ist von Bedeutung in Verbindung mit gewünschten kleinen Partikelgrößen, wie dies z.B. bei Trinksuspensionen erforderlich ist.
- Gezieltes und einfaches Aufbringen von Mehrschicht-Beschichtungen (z.B. zweifache Beschichtung).

Bevorzugt ist ein Verfahren, das sowohl die oben beschriebene Herstellung des Mikropellets als auch dessen Beschichtung, insbesondere mit zwei Beschichtungen, einer Schutzschicht und einer äußeren Schicht, beinhaltet.

Besonders bevorzugt sind auch die nach diesem Verfahren erhältlichen beschichteten Mikropellets. Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der Erfindung bezieht sich auf pharmazeutische Formulierungen, welche die wie beschrieben hergestellten erfindungsgemäßen unbeschichteten oder insbesondere beschichteten Mikropellets beinhalten. Hier ste-



hen insbesondere enteral, vor allem oral, verabreichbare pharmazeutische Formulierungen im Vordergrund, sei es in Form von Trinksuspensionen oder per Schlauch direkt in den Magen- oder Darmtrakt einführbaren Suspensionen, oder (für die rektale Anwendung) Suspensionen für Klistiere oder dergleichen, oder in Form von Suspensionen für oral verwendbare Kapseln, oder auch für Tabletten, sowie jeweils für die Herstellung derartiger pharmazeutischer Formulierungen. Diese Formulierungen werden nach üblichen Verfahren hergestellt.

Durch die Wahl der beteiligten Komponenten kann eine pH-abhängig möglichst rasche Freisetzung bei höheren pH-Werten (wie sie beispielsweise im Darm vorliegen), beispielsweise pH-Werte von 6,8 oder mehr, erreicht werden, während bei geringeren pH-Werten, beispielsweise pH 5,5 oder niedriger, keine Freisetzung erfolgt.

Die Erfindung kann in einer weiteren Ausführungsform auch eine Apparatur wie in Fig. 1 gezeigt und/oder der obigen Beschreibung von Fig. 1 allgemein beschrieben sowie deren Verwendung zum Dispergieren mikronisierter Wirkstoffe, wie oben und unten beschrieben, insbesondere im Rahmen der erfindungsgemäßen Mikropelletherstellung, betreffen.

Die vorstehenden Definitionen bestimmter Begriffe können auch einzeln oder zu mehreren zur genaueren Definition von allgemeineren Begriffen in den Ansprüchen oder anderen Ausführungsformen der Erfindung verwendet werden, was zu besonders bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung führt.

Ganz besonders bevorzugt sind die in den Beispielen genannten Ausführungsformen der Erfindung.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der Illustration der Erfindung und schränken ihren Umfang nicht ein (alle %-Angaben sind in Gew.-%):

Beispiel 1: Mikropellets mit Makrolidantibiotikum (z.B. Azithromycin oder insbesondere Clarithromycin):

Nach dem Wirbelschichtverfahren werden folgendermaßen Mikropellets hergestellt:

1. Herstellung einer flüssigen Dispersion enthaltend schwer wasserlöslichen Wirkstoff  
Bezugnahmen erfolgen auf Fig. 1.

Mikronisiertes Makrolidantibiotikum (z.B. Azithromycin oder insbesondere Clarithromycin) (Korngröße < 30 µm) wird mittels eines CONTI TDS-2 (= Pulverbenetzungsmaschine der Fa. Ystral) 4 (siehe Fig 1) pulverförmig aus einem Pulvertrichter in vorgelegtes Wasser (2-fache Wassermenge, d.h. Menge des Wirkstoffs 12 kg, Menge Wasser 24 kg) eingezogen, wobei darauf geachtet wird, dass keine Luft mit eingezogen wird, und anschließend zusammen mit einem Leitstrahlmischer (Jetstreammischer der Firma Ystral) 2 vermischt, homogenisiert (Dauer 10 min) und entlüftet.

Dies geschieht insbesondere mit der in Fig. 1 gezeigten Anlage. Zur Inbetriebnahme ist das Ventil 9 geöffnet, alle anderen Ventile sind geschlossen. Ein Kühlmittelversorgungssystem für eine Gleitringdichtung (beide nicht gezeigt) wird eingeschaltet. Registriert ein Druckwächter (nicht gezeigt) einen ausreichend großen Druck in der Kühlmittelversorgungsleitung, wird die Pumpe freigegeben. Ventil 8 wird geöffnet und die Pumpendrehzahl zwischen 4000 und 6000 U/min eingestellt. Gleichzeitig wird der Leitstrahlmischer mit 1500 bis 5000 U/min eingeschaltet. Zum Einziehen des Wirkstoffes wird das Ventil 5 geöffnet, bis der Wirkstoff aus dem Pulvertrichter 1 eingezogen ist. Während des Pulvereinzugs wird am Pulvertrichter ein Intervallklopfer (nicht gezeigt) in Betrieb gesetzt. Zum Homogenisieren wird das Ventil 5 geschlossen und die CONTI TDS-2 mit einer Drehzahl zwischen 4000 und 6000 eingestellt. Die Temperatur der Suspension wird überwacht, um einen bestimmten Wert abhängig von der Viskosität (z.B. 60 °C) nicht zu überschreiten. Das als Kugelventil ausgeführte Ventil 5 ist vorteilhaft als Kugelventil und sehr schnell öffnen- und schließbar (um den Einziehvorgang beispielsweise im Falle einer Kanalbildung im Trichter mit Gefahr des Lufteinzugs rasch unterbrechen zu können) ausgeführt und wird zum Einziehen in die Anlage geöffnet.

In einem zweiten Ansatzbehälter wird eine wässrige Tensidlösung mit zusätzlichem Bindemittel angesetzt und in Lösung gebracht: Vorgelegtes Wasser (61,225 kg) wird mit dem Tensid (3 kg Poloxamer 188 = Pluronic®) und 2,045 Bindemittel (Polyvinylpyrrolidon) vermischt.

Die klare Lösung wird mittels der CONTI TDS-2 der Wirkstoffdispersion zugeführt und unter Einsatz des Leitstrahlmischers vermischt, homogenisiert und entlüftet. Dabei wird die CONTI TDS-2 mit einer Drehzahl zwischen 2000 und 6000 U/min betrieben. Das Ventil 6 wird geöffnet, bis die gewünschte Menge an Tensidlösung mit Bindemittel eingezogen ist. Dann wird das Ventil geschlossen. Der Leitstrahlmischer arbeitet hier bei einer Drehzahl von 300 bis 1500 U/min.

Es folgt ein wiederholtes Durchlaufen der folgenden Misch- und Entlüftungssequenz: Das Mischen wird zunächst mit der CONTI TDS-2 bei 4000 bis 6000 U/min durchgeführt. Der anschließend wirksame Leitstrahlmischer arbeitet bei einer Drehzahl von 3000 bis 5000 U/min.

Unter Öffnung der Ventile 8, 9 und 10 wird das Produkt in den Ansatzbehälter 3 abgepumpt. Zur Restentleerung der CONTI TDS-2 wird das Ventil 11 geöffnet und ein geeignetes Auffanggefäß unter den Auslass gehalten. Die CONTI TDS-2 und der Leitstrahlmischer sind ausgeschaltet.

Anschließend kann die so erhaltene flüssige Dispersion direkt versprüht werden zur Pelletherstellung.

## 2. Pelletherstellung

Die Pelletherstellung erfolgt durch Sprühgranulation, indem die flüssige Wirkstoffdispersion von unten in eine leere Wirbelschichtanlage eingesprüht wird. Sobald die Partikel die erwünschte Partikelgröße erreicht haben, werden diese mittels eines Zick-Zack-Sichters aus der Anlage entnommen (vgl. EP 0 163 836, EP 0 332 031). Als Anlage wird bevorzugt eine GPCG 30 mit WSA-Modul (Wirbelschicht-Sprühagglomeration) (beide Fa. Glatt, Binzen, Deutschland) eingesetzt (GPCG = Glatt Partikel Coater Granulator).

Zulufttemperatur: 120 °C  
Zuluftvolumen: 550m<sup>3</sup>/h  
Produkttemperatur: 72 °C

Die Zielgröße der Pellets liegt zwischen 200 und 400 µm.

Zusammensetzung der unbeschichteten Pellets (unter Annahme von 100 % Makrolidantibiotikum in der Ausgangscharge): Makrolidantibiotikum 70 %, Pluronic® 18 %, Polyvinylpyrrolidon K30 12 %.

## 3. Coating (Taste Masking)

Das Aufbringen einer Coating-Schicht erfolgt in einem GPCG 30 mit 18 "HS Wurster (; HS = High Speed Wurster, vgl. US 5,236,503 und/oder US 5,437,889; Fa. Glatt, Binzen, Deutschland)

Vorgelegte Menge an Pellets:	25 kg
Aufgetragene Coatingmenge:	12,5 kg (entspricht einem Gewichtszuwachs von 50 % bezogen auf die Pellets)

Zusammensetzung des Coating-Materials:

Eudragit® L 30 D 55 (Fa. Degussa)	83,89 %
Triethylcitrat (Fa. Morflex)	12,58 %
Glycerolmonostearat (Fa. Cognis)	2,52 %
Tween 80 (Fa. Uniquema)	1,01 %

Prozessparameter:

Zulufttemperatur	70 °C
Zuluftmenge	1000 m <sup>3</sup> /h
Produkttemperatur	42 °C

Ergebnisse der In-vitro-Freisetzung: Nach der oben beschriebenen US-paddle-Methode werden bei 37 °C und 75 rpm nach 15 min mehr als 75 % des Wirkstoffes freigesetzt. Die resultierenden beschichteten Pellets zeigen nur leichte Bitterkeit und somit eine tolerierbare Geschmacksabschirmung.

Beispiel 2: Zwei-Schicht-Beschichtung:

1. Beschichtung: Polyvinyl-pyrrolidon-organisch
2. Beschichtung: Eudragit L30 D-55 + 10 % Triethylcitrat

Nach dem in Beispiel 1 hergestellten Verfahren gewonnene Mikropellets werden nach dem Wurster-Verfahren der Reihe nach mit der 1. (inneren), dann der 2. (äußeren) Beschichtung versehen.

Ergebnis: gegenüber Beispiel 1 verbesserte Geschmacksabdeckung; Freisetzungsprofil im Rahmen des US paddle-Tests bei 75 rpm und pH 6,8: mehr als 75 % nach 15 min.

/Ansprüche

### **Ansprüche**

1. Verfahren zur Herstellung von einen oder mehrere schwerlösliche Wirkstoffe enthaltenden Mikropellets, bei dem aus Dispersionen mikronisierter Teilchen in Gegenwart eines funktionellen Hilfsmittels zur Formung einer festen Dispersion derartiger Teilchen, wobei diese funktionellen Hilfsmittel und die übrigen Komponenten zur Bildung der Mikropellets in gelöster oder ebenfalls dispergierter Form vorliegen, durch Sprühgranulation im Wirbelschichtverfahren Mikropellets hergestellt werden.
2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei das Gewichtsverhältnis von funktionellem Hilfsmittel zur Formung der festen Dispersion und Wirkstoff zwischen 20:1 und 1:100, beispielsweise zwischen 5:1 und 1:10 liegt.
3. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 oder 2, wobei der Wirkstoff in mikronisierter Form mit einer Korngröße von 30  $\mu\text{m}$  oder weniger, insbesondere zwischen 0,1 und 30  $\mu\text{m}$ , vorliegt.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei als funktionelles Hilfsmittel zur Formung der festen Dispersion ein oder mehrere Lösungsvermittler vorliegen, insbesondere ein oder mehrere Polyoxypropylenpolyoxyethylenkondensate, Fettsäurepolyglykoether, Alkylphenol-polyethylenglykoether, Triglyceride, anionische Tenside, kationische Tenside, amphotere Detergentien oder nichtionische Tenside, oder vorzugsweise ein Polyoxypropylen-oxyethylen(block)polymerisat.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, worin als schwerlöslicher Wirkstoff ein oder mehrere aus Makrolidantibiotika, insbesondere Azithromycin, schwer wasserlöslichen antiviralen Therapeutika, schwer wasserlöslichen Analgetika, schwer wasserlöslichen Herz-Kreislaufmitteln, schwer wasserlöslichen Antiphlogistika und schwer wasserlöslichen Krebstherapeutika ausgewählte Wirkstoffe vorliegen.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, worin als schwerlöslicher Wirkstoff Clarithromycin vorliegt.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass die zu pelletierenden Feststoffe als flüssige Dispersion, die den mikronisierten Wirkstoff und

gegebenenfalls funktionelle Hilfsmittel zur Formung einer festen Dispersion und gewünschtenfalls ein Bindemittel enthält, von unten in eine zu Beginn des Prozesses leere Wirbelschichtanlage eingesprüht wird;

durch die Sprühgranulation der Dispersion Startkeime für die Pelletierung ohne Vorlage von anderem inertem Material gebildet werden;

und die hergestellten Mikropellets während des Prozesses über eine Klassiereinrichtung, insbesondere einen Windsichter, in erster Linie einen Zick-Zack-Sichter, gesichtet und bei Erreichen einer vordefinierten Pelletgröße aus dem Sichter entnommen werden.

#### 8. Verfahren zur Herstellung einer Dispersion eines mikronisierten Wirkstoffs, wobei

in einem ersten separaten Schritt eine homogene Suspension des mikronisierten Wirkstoffs in Wasser hergestellt wird, indem der mikronisierte schwerlösliche, insbesondere nicht wasserlösliche Wirkstoff, mehrere entsprechende Wirkstoffe oder ein entsprechendes Wirkstoffgemisch mittels einer Pulverbenetzungs- oder Dispergiermaschine, und einem Mischer zum Homogenisieren bzw. Entlüften der Dispersion in Wasser unter Entlüftung und Homogenisierung suspendiert wird;

in einem separaten weiteren Schritt eine Lösung der löslichen (insbesondere wasserlöslichen) funktionellen Hilfsmittel und übrigen Komponenten zur Bildung eines Mikropellets, wie in einem der Ansprüche 1 bis 6 definiert, in einem Lösungsmittel hergestellt wird, bis die Lösung klar wird;

und die Dispersion aus dem ersten Schritt und die homogene Lösung aus dem weiteren Schritt in einem abschließenden Schritt so miteinander vermischt und entlüftet werden, dass eine homogene flüssige Dispersion entsteht, vorteilhaft mittels der Pulverbenetzungs- oder Dispergiermaschine, indem die besagte homogene Lösung über diese eingezogen und mit der wirkstoffhaltigen Dispersion vermischt wird und die Vermischung und Entlüftung zugleich mit einem Leitstrahlmischer unterstützt wird.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, 7 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass eine nach Anspruch 7 erhältliche Dispersion in einem Wirbelschichttrockner versprüht wird, wobei das Lösungsmittel während des Trocknungsprozesses durch Verdunstung entfernt wird.

10. Mikropellet, erhältlich nach dem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, 7, 6 oder

9.

11. Mikropellet nach Anspruch 10, welches folgende Komponenten enthält:

- (i) den pharmakologischen Wirkstoff in mikronisierter Form in einem Anteil von 10 bis 99 Gew.-%, vorzugsweise von 20 bis 90 Gew.-%;
- (ii) funktionelle Hilfsmittel zur Formung der festen Dispersion in einem Anteil von 1 bis 90 Gew.-%, vorzugsweise von 1 bis 50 Gew.-%, und
- (iii) gewünschtenfalls ein Bindemittel in einem Anteil von 0 bis 20 Gew.-%, beispielsweise von 5 bis 15 Gew.-%.

12. Mikropellet nach einem der Ansprüche 10 oder 11 mit einem Durchmesser von 0,1 bis 500  $\mu\text{m}$ , vorzugsweise in Kugelform.

13. Mikropellets nach einem der Ansprüche 10 bis 12, worin maximal 25 Gew.-% der Pellets einen Durchmesser aufweisen, der um mehr als 25 % ( $\pm$ ) vom mittleren Durchmesser aller Pellets abweicht.

14. Pharmazeutische Formulierung, beinhaltend Mikropellets nach einem der Ansprüche 10 bis 13.

15. Verfahren zur Herstellung von beschichteten Mikropellets, beinhaltend die Herstellung eines Mikropellets nach einem der Ansprüche 1 bis 5, 6, 7 oder 9, dadurch gekennzeichnet, dass nach dem Herstellen der Pellets gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, 6, 7 oder 9 in einem nachfolgenden Schritt das Beschichten (Coating) vorzugsweise ebenfalls im Wirbelstromverfahren durchgeführt wird, wobei mit Sprühdüsen im Boden die Beschichtungsflüssigkeit, in der die Beschichtungsmittel gelöst oder emulgiert sind, im Gleichstrom mit den zu beschichtenden Mikropellets versprüht werden.

16. Verfahren nach Anspruch 15, wobei erst eine innere Schutzbeschichtung, anschließend (im selben Ansatz oder nach Zwischenisolierung des Zwischenproduktes, d.h. einfach beschichteter Mikropellets) eine oder mehrere weitere Beschichtungen aufgetragen werden.

17. Beschichtete Mikropellets, erhältlich nach dem Verfahren nach einem der Ansprüche 15 oder 16.

18. Beschichtete Mikropellets nach Anspruch 17, welche zwei Beschichtungen aufweisen, insbesondere eine innere Schutzbeschichtung und eine äußere magensaftresistente Beschichtung.

19. Beschichtete Mikropellets nach einem der Ansprüche 17 oder 18, welche beim US paddle-Test bei 75 rpm in Lösung bei pH von 6,8 oder höher in 15 Minuten eine Wirkstofffreisetzung von 75 % oder mehr zeigen.

20. Pharmazeutische Formulierung, beinhaltend ein beschichtetes Mikropellet nach einem der Ansprüche 17 oder 18.



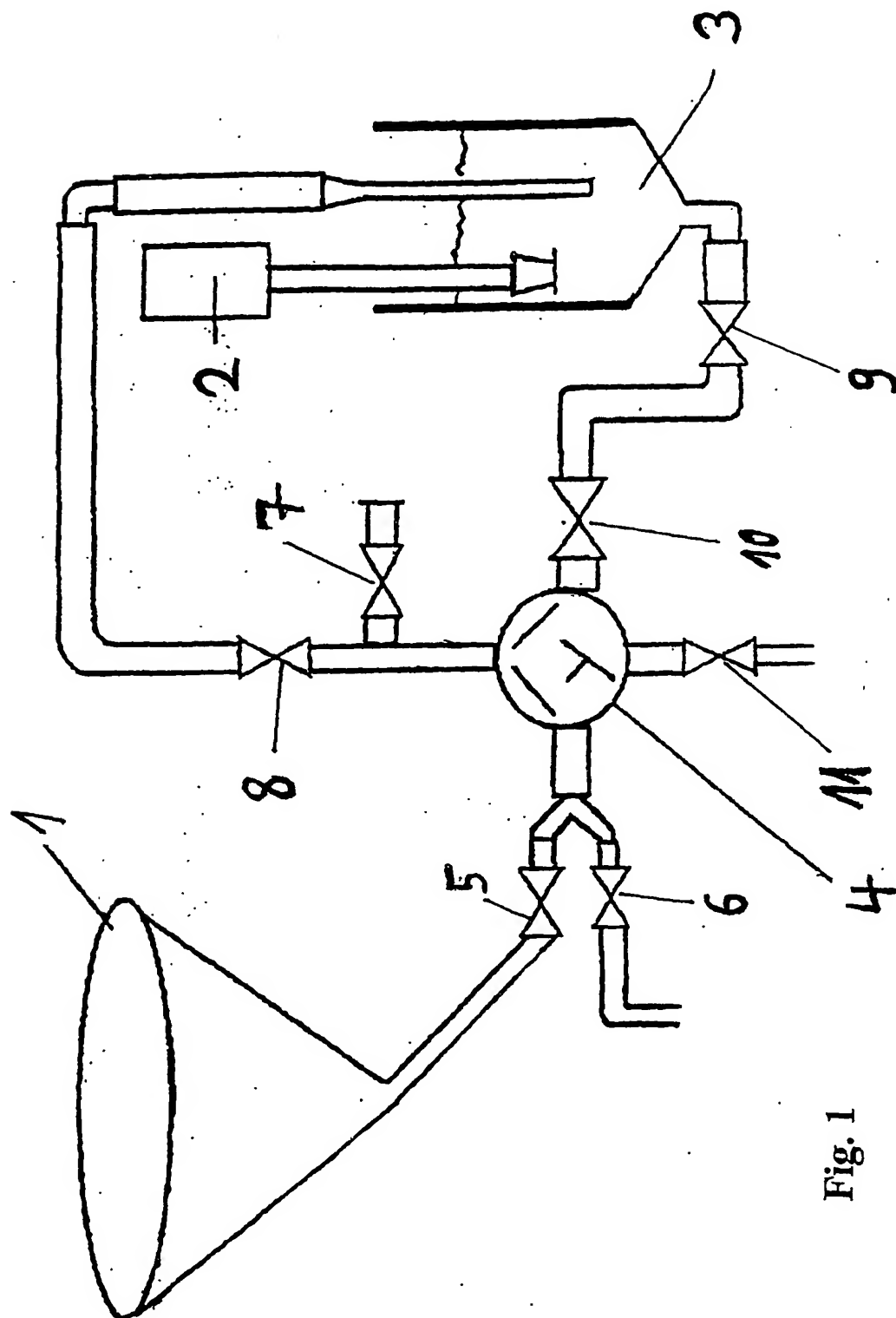


Fig. 1

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2004/005993

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 B01J2/16 A61K31/7048

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC.

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 A61K B01J

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 027 887 A (PFIZER PROD INC) 16 August 2000 (2000-08-16) paragraphs '0018!', '0020!', '0023!', '0043!', '0045!', '0073!	1-6, 10, 14, 15
X	WO 02/089773 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ; BONNY JEAN-DANIEL (CH); NOVARTIS AG (CH) 14 November 2002 (2002-11-14) page 16 - page 17; examples C,D	1-6, 10, 14, 15
A	US 6 013 280 A (KIERNAN BERNARD M ET AL) 11 January 2000 (2000-01-11) column 7, lines 5-26 column 5, line 58 - column 6, line 6	1-20
A	WO 02/092106 A (FERGUSON PHILLIP JOHN ; PACIFIC PHARMACEUTICALS LTD (NZ); HILLIER CHAR) 21 November 2002 (2002-11-21) page 6, lines 2-14; examples 4,5	1-20

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \* & \* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 September 2004

Date of mailing of the international search report

29/09/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Uhl, M

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2004/005993

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1027887	A	16-08-2000	BR 0000359 A	14-08-2001
			CA 2298245 A1	10-08-2000
			EP 1027887 A2	16-08-2000
			JP 2000229888 A	22-08-2000
WO 02089773	A	14-11-2002	BR 0209489 A	06-07-2004
			CA 2446798 A1	14-11-2002
			WO 02089773 A2	14-11-2002
			EP 1392244 A2	03-03-2004
US 6013280	A	11-01-2000	AU 9587198 A	27-04-1999
			BR 9806303 A	14-03-2000
			CA 2273272 A1	15-04-1999
			EP 0966269 A1	29-12-1999
			JP 2000507991 T	27-06-2000
			WO 9917744 A1	15-04-1999
WO 02092106	A	21-11-2002	CA 2445606 A1	21-11-2002
			EP 1390047 A1	25-02-2004
			WO 02092106 A1	21-11-2002
			NZ 528766 A	27-02-2004
			US 2004175418 A1	09-09-2004

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/005993

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 B01J2/16 A61K31/7048

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 A61K B01J

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 1 027 887 A (PFIZER PROD INC) 16. August 2000 (2000-08-16) Absätze '0018!', '0020!', '0023!', '0043!', '0045!', '0073!	1-6, 10, 14, 15
X	WO 02/089773 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ; BONNY JEAN-DANIEL (CH); NOVARTIS AG (CH) 14. November 2002 (2002-11-14) Seite 16 - Seite 17; Beispiele C,D	1-6, 10, 14, 15
A	US 6 013 280 A (KIERNAN BERNARD M ET AL) 11. Januar 2000 (2000-01-11) Spalte 7, Zeilen 5-26 Spalte 5, Zeile 58 - Spalte 6, Zeile 6	1-20
A	WO 02/092106 A (FERGUSON PHILLIP JOHN ; PACIFIC PHARMACEUTICALS LTD (NZ); HILLIER CHAR) 21. November 2002 (2002-11-21) Seite 6, Zeilen 2-14; Beispiele 4,5	1-20

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

21. September 2004

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

29/09/2004

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Uhl, M

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationaler Aktenzeichen

PCT/EP2004/005993

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 1027887	A	16-08-2000	BR 0000359 A	14-08-2001
			CA 2298245 A1	10-08-2000
			EP 1027887 A2	16-08-2000
			JP 2000229888 A	22-08-2000
WO 02089773	A	14-11-2002	BR 0209489 A	06-07-2004
			CA 2446798 A1	14-11-2002
			WO 02089773 A2	14-11-2002
			EP 1392244 A2	03-03-2004
US 6013280	A	11-01-2000	AU 9587198 A	27-04-1999
			BR 9806303 A	14-03-2000
			CA 2273272 A1	15-04-1999
			EP 0966269 A1	29-12-1999
			JP 2000507991 T	27-06-2000
			WO 9917744 A1	15-04-1999
WO 02092106	A	21-11-2002	CA 2445606 A1	21-11-2002
			EP 1390047 A1	25-02-2004
			WO 02092106 A1	21-11-2002
			NZ 528766 A	27-02-2004
			US 2004175418 A1	09-09-2004